

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

Untersuchung über den Natrium- und Kaliumgehalt in Finger- und Zehennägeln

Eine neue Methode zur Diagnose der Mucoviscidose

Untersuchungen aus der Universitäts-Kinderklinik
von November 1965 bis August 1966

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
vorgelegt von: Klaus-Peter Große aus Dortmund

1966

1960



Dekan: Prof. Dr. med. E. Wetterer
Referent: Priv. Doz. Dr. med. U. Stephan
Coreferent: Prof. Dr. med. A. Windorfer
Tag der mündlichen Prüfung: 18. 3. 1968

Untersuchungen über den Natrium- und Kaliumgehalt in Finger- und Zehennägeln

Eine neue Methode zur Diagnose der Mucoviscidose (cystische Fibrose)

K. P. GROSSE, U. STEPHAN, und F. C. SITZMANN

Universitäts-Kinderklinik Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. A. WINDORFER)

Eingegangen am 13. Februar 1967

Durch die Einführung des Schweißtestes, durch den der erhöhte Natrium- und Chlorgehalt des Schweißes von Patienten mit einer cystischen Fibrose festgestellt werden kann, ist die Diagnose dieses Krankheitsbildes wesentlich leichter geworden. Der zunächst von DI SANT-AGNESE angegebene Test wurde wiederholt modifiziert, heute wird praktisch nur noch die Pilocarpin-Iontophorese zur Schweißgewinnung benutzt.

1965 teilten KOPITO u. Mitarb. eine neue Methode zur Diagnose der Mucoviscidose mit. Sie hatten gefunden, daß der Gehalt von Finger- und Zehennägeln an Kalium und Natrium bei Patienten mit cystischer Fibrose wesentlich höher war als bei gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren hoffen, daß die Methode außerdem die sehr wichtige Erkennung von heterozygoten Merkmalsträgern möglich machen wird.

Wir haben die von KOPITO u. Mitarb. angegebene und von den gleichen Autoren später modifizierte Methode seit etwa 1 Jahr an den Patienten unserer Klinik, darunter auch bei 15 Kindern mit einer cystischen Fibrose, geprüft und haben sie in Einzelheiten etwas abgeändert.

Methode

Zur Untersuchung sind nur solche Nagelproben geeignet, die morgens vor dem Waschen geschnitten wurden. Mit Nagellack behandelte Finger- und Zehennägel wurden nicht in den Untersuchungsgang mit hineingenommen. Finger- und Zehennägel wurden getrennt gesammelt und getrennt untersucht. Von der Abnahme bis zur Untersuchung wurden die Nägel in kleinen, luftdicht schließenden Plastikgefäßen aufbewahrt.

Die Nagelabschnitte werden gewogen, das Gewicht auf 0,1 mg genau bestimmt. Als Ausgangsmenge für die Analyse sind 20 mg Nagelsubstanz notwendig. Um diese Menge zu erhalten, ist es besonders bei Kindern in der Regel erforderlich, die Nägel mehrfach in etwa 10- bis 14tägigen Abständen zu schneiden.

Die gewogenen Nagelabschnitte werden in verschließbaren 20-ml-Plastikgefäßen mit 0,1 n HCl 2 min bei etwa 300 Schüttelbewegungen pro Minute geschüttelt. Pro

5 mg Nägel benutzen wir 1 ml 0,1 n HCl. Das Schütteln der Nägel mit der Salzsäurelösung soll die Nagelabschnitte von durch Verschmutzung bewirkten äußeren Auflagerungen von Natrium und Kalium befreien.

Nach dem Schütteln wird der Inhalt des Plastikgefäßes in einen 10-ml-Teflonbecher gegossen. Die über den Nägeln stehende Flüssigkeit wird in einen 10-ml-Meßkolben abgegossen, so daß in dem Teflonbecher nur die Nagelabschnitte übrigbleiben. Diese werden mit wenigen Milliliter Aqua dest. noch einige Male mit der Hand zum Nachspülen geschüttelt, dann wird auch diese Flüssigkeit aus dem Teflonbecher in den Meßkolben abgegossen. Der Meßkolben wird mit Aqua dest. auf 10 ml aufgefüllt. Diese Flüssigkeit in dem Meßkolben wird in der Folge als „Waschlösung“ bezeichnet.

Die Nagelabschnitte im Teflonbecher werden in einem CaCl_2 -Exsiccator $2\frac{1}{2}$ Std bei 11 mm Hg getrocknet. Darauf wird wiederum auf 0,1 mg Gewicht genau gewogen.

Zu den Nägeln, die sich immer noch im Teflonbecher befinden, wird wiederum Aqua dest. zugefügt in einer Menge von 1 ml pro 5 mg Nägel. Nun wird die Flüssigkeit über den Nagelabschnitten auf einem Sandbad bei etwa $180\text{--}200^\circ\text{C}$ bis auf 1—2 Tropfen verdampft. Dabei ist darauf zu achten, daß die Nägel nicht bis zur völligen Trockenheit eingedampft oder gar verbrannt werden. Dieser Vorgang dauert etwa 45—60 min. Wenn die Nagelproben eingedampft sind, werden sie vom Sandbad heruntergenommen und einige Milliliter Aqua dest. zugeschüttet. Man läßt abkühlen, schüttelt kurz um und gießt die überstehende Flüssigkeit in ein 10-ml-Meßkolben ab, wobei sich mehrmaliges Nachspülen empfiehlt. Der Meßkolben wird mit Aqua dest. auf 10 ml aufgefüllt. Beim Abschluß der Analysenvorbereitung stehen jetzt zwei 10-ml-Kolben bereit, in dem einen ist die Waschlösung, in dem anderen die Lösung der aus den Nägeln ausgekochten Elektrolyte vorhanden. Der Natrium- und Kaliumgehalt dieser Lösung wird flammenphotometrisch bestimmt und auf meq/kg Nägel umgerechnet. Dabei wird das Nagelgewicht benutzt, das nach der Trocknung gemessen worden ist, nicht das Ausgangsgewicht.

Es ist zu berücksichtigen, daß die zum Waschen der Nagelproben benutzte Salzsäure und das Aqua dest. natrium- und kaliumfrei sein müssen.

Bei der flammenphotometrischen Messung werden Natrium und Kalium nebeneinander bestimmt. Es ist zu beachten, daß der am Flammenphotometer abgelesene Wert für eines der beiden Elemente vom gleichzeitigen Vorhandensein des anderen in der Meßlösung beeinflusst wird. Diese gegenseitige Beeinflussung wurde untersucht. Um sie als Fehlerquelle für die Ermittlung des wirklichen Kaliumgehaltes der Meßlösung auszuschalten, sind wir folgendermaßen vorgegangen: Es wurde eine Eichlösung für die Natrium- und Kaliumbestimmung in den Nägeln hergestellt, die etwa das Verhältnis von Natrium zu Kalium in den Nägeln berücksichtigt. Bei Verwendung der Standardlösungen für die Elektrolytbestimmung im Serum würde man bei der Eichung für die Kaliumbestimmung einen Natriumanteil berücksichtigen, der etwa 30mal höher ist als der Kaliumgehalt. In den Nägeln beträgt das Verhältnis Natrium:Kalium jedoch etwa 2:1—3:1. In unserer Eichlösung verwendeten wir Natrium und Kalium in einem Verhältnis 20:7. Im Verlaufe unserer Untersuchung hat sich gezeigt, daß dieses Verhältnis für die Eichlösung durchaus brauchbar ist. Da jedoch das Verhältnis Natrium- zu Kaliumgehalt bei verschiedenen Nagelproben stark voneinander abweichen kann, wurden Korrekturkurven angefertigt, mit deren Hilfe wir für jeden beliebigen Natriumanteil der Meßlösung den Kaliumanzeigewert korrigieren konnten.

Die Berechnung der Elektrolytgehalte der Nägel aus den am Flammenphotometer abgelesenen Werten geht wie folgt vor sich: Nach Korrektur der Werte für Kalium entsprechend den oben angeführten Überlegungen berechneten wir den

Elektrolytgehalt der Nägel und der Waschlösung aus dem nach dem Waschen und Trocknen bestimmten Gewicht der Nägel und den am Flammenphotometer abgelesenen Werten nach folgender Formel: Elektrolytgehalt (meq/kg) = $\frac{X \cdot 25}{G}$ wobei X der am Flammenphotometer abgelesene Wert und G das in mg angegebene Gewicht der Nägel nach Waschen und Trocknen ist.

Die Eichlösung für die flammenphotometrische Bestimmung wurde 1:400 verdünnt, da dies etwa der Bereich ist, in dem die Meßlösungen verdünnt sind. Der am Flammenphotometer angezeigte Wert hat die Dimension meq/l. Danach berechnet sich die in den 10-ml-Kolben befindliche Menge Natrium bzw. Kalium wie folgt:

$$\frac{X}{400 \cdot 100} = \text{Menge Natrium oder Kalium im 10-ml-Kolben, ausgedrückt in meq.}$$

Die Menge Natrium oder Kalium, die in der Meßlösung vorhanden ist, entspricht der Menge, die in den Nägeln bzw. der Nagelverschmutzung vorhanden war. Der Gehalt der Waschlösung und der Gehalt der Nägel lassen sich also daraus wie folgt berechnen:

$$\frac{\text{Menge Na oder K im 10-ml-Meßkolben (meq)}}{G} \cdot 10^6 = \text{Gehalt an Na oder K in meq / kg Nägel}$$

oder:

$$\frac{X}{400 \cdot 100} \cdot 10^6 = \text{Gehalt an Na oder K in meq/kg Nägel}$$

oder:

$$\frac{X \cdot 25}{G} = \text{Gehalt an Natrium oder Kalium in meq/kg Nägel.}$$

Auf Grund der Analysen und der angegebenen Berechnungen stehen uns folgende Daten zur Verfügung.

1. Natrium- und Kaliumgehalt der Nägel,
2. Gesamtnatriumgehalt (Summe von Waschlösung- und Nagelgehalt),
3. Gesamtkaliumgehalt,
4. Prozentanteil der Waschlösung am Gesamtnatriumgehalt,
5. Prozentanteil der Waschlösung am Gesamtkaliumgehalt,
6. Der Quotient aus dem Natrium/Kalium-Verhältnis der Waschlösung und dem Natrium/Kalium-Verhältnis der Nägel.

Die beiden letzteren Größen, nämlich Prozentanteile und Quotient, wurden von KOPITO u. Mitarb. in der modifizierten Fassung ihrer Mitteilung angegeben, damit die Verschmutzung der Nägel besser erfaßt werden kann. Die Autoren werteten nur solche Nagelproben aus, deren Quotient $\frac{\text{Na/K Waschlösung}}{\text{Na/K Nägel}}$ zwischen 0,8 und

1,3 lag. Nach ihren Angaben entsprachen 93% der zur Untersuchung kommenden Nagelproben diesen Anforderungen. Außerdem verlangen die Autoren, daß der Prozentanteil der Waschlösung am Gesamtgehalt für Natrium und Kalium zwischen 20 und 60% liegen soll. Bei unseren Untersuchungen konnten wir die Angaben nicht bestätigen. Bei unseren 238 untersuchten Proben lagen lediglich 120, d. h. etwa 50%, in diesem von KOPITO u. Mitarb. geforderten Bereich. Wir hätten also nach den Vorschriften von KOPITO u. Mitarb. etwa 50% aller Nagelproben verwerfen müssen. Es erscheint nach unserer Erfahrung auch fraglich, ob man durch diese Bedingung tatsächlich annehmen muß, daß sie das Ergebnis der Nageluntersuchung beeinträchtigt. Bei unseren Untersuchungen war es nur sehr selten der

Fall, daß der Quotient über 1,2 lag. 170 der 238 ermittelten Quotienten lagen zwischen 0,7 und 1,2.

Nach der oben beschriebenen Methode untersuchten wir Fingernagelabschnitte von 15 Kindern mit Mucoviscidose (Alter: 3 Monate bis 9 Jahre), 30 gesunden Kindern (Alter 10 Monate bis 14 Jahre), 8 Geschwistern von Kindern mit Mucoviscidose (Alter 9 Monate bis 10 Jahre), 53 Kindern mit anderen Erkrankungen als cystischer Fibrose (Alter 7 Monate bis 13 Jahre), 26 Eltern von Kindern mit cystischer Fibrose (Alter 26—46 Jahre), 31 unausgewählten, gesunden, erwachsenen Kontrollpersonen (Alter 23—57 Jahre).

Von einem Teil dieser Personen wurden auch Zehennagelabschnitte untersucht, und zwar von: 9 Kindern mit cystischer Fibrose, 14 gesunden Kindern, 5 Geschwistern von Kindern mit cystischer Fibrose, 23 Kindern mit anderen Erkrankungen als cystischer Fibrose, 13 Eltern von Kindern mit cystischer Fibrose, 11 unausgewählten, gesunden, erwachsenen Kontrollpersonen.

Ergebnisse

Finger- und Zehennägel wurden getrennt untersucht, da schon sehr rasch auffiel, daß die Werte der Fingernägel deutlich niedriger lagen als die der Zehennägel. Die Untersuchungsergebnisse werden nach den einzelnen Gruppen der Probanden unterteilt dargestellt.

I. Kinder mit cystischer Fibrose und Vergleichsgruppen

1. *Natriumgehalt der Fingernägel.* Bei gesunden Kindern liegen die Werte zwischen 10 und 85 meq/kg, bei Kindern mit cystischer Fibrose zwischen 55 und 305 meq/kg. Für Patienten der Kinderklinik, die nicht an einer cystischen Fibrose leiden, ermittelten wir Werte, die zwischen den bei Mucoviscidose-Patienten und bei gesunden Kindern nachgewiesenen Ergebnissen lagen. Als Grenzwert zur Abgrenzung der Patienten mit einer cystischen Fibrose von anderen Kindern nahmen wir einen Natriumgehalt der Fingernägel von 60 meq/kg an (Abb. 1).

Die statistische Auswertung ergibt im t-Test eine hohe Signifikanz zwischen der Gruppe der Kinder mit cystischer Fibrose und der Gruppe der gesunden Kinder ($p < 0,001$). Auch zwischen der Gruppe der Kinder mit anderen Krankheiten als cystischer Fibrose und der Gruppe der Kinder mit cystischer Fibrose ist $p < 0,001$.

2. *Natriumgehalt der Zehennägel.* Bei gesunden Kindern fanden wir Werte zwischen 10 und 140 meq/kg, bei Kindern mit einer cystischen Fibrose zwischen 70 und 290 meq/kg. Kranke Kinder, die keine cystische Fibrose hatten, lagen mit Werten zwischen 20 und 210 meq/kg wiederum zwischen diesen beiden Gruppen. Der Grenzwert zwischen gesunden Kindern und Kindern mit einer cystischen Fibrose wird mit 100 meq/kg angenommen. Einzelheiten sind auf Abb. 2 dargestellt.

Die statistische Prüfung ergibt eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$), wenn man die Kinder mit cystischer Fibrose mit den beiden übrigen Gruppen vergleicht.

3. *Gesamtnatriumgehalt der Fingernägel.* Hierbei haben gesunde Kinder Werte zwischen 20 und 160 meq/kg, Patienten mit cystischer Fibrose zwischen 90 und 460 meq/kg. Demgegenüber liegen andere kranke Kinder mit Werten zwischen 20–300 meq/kg wieder zwischen diesen beiden

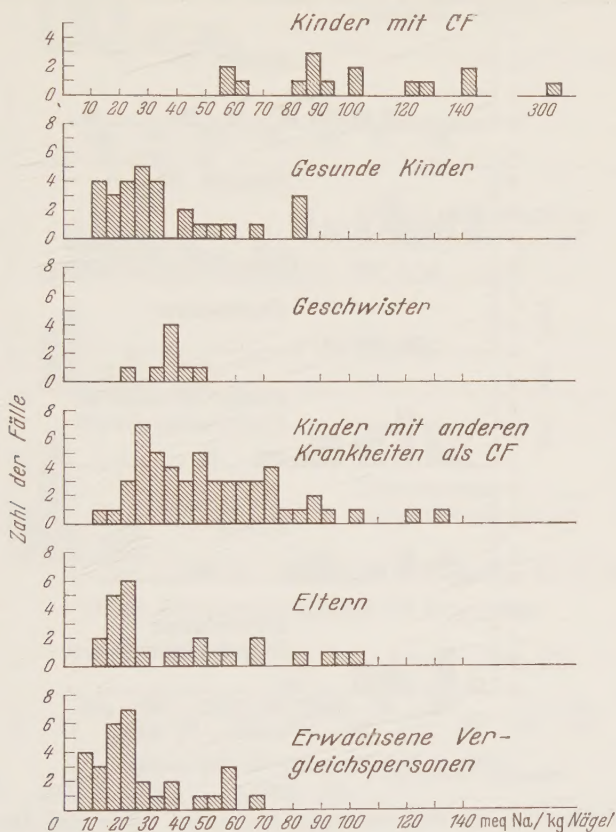


Abb. 1. Natriumgehalt der Fingernägel

Gruppen. Als Grenzwert wurden 110 meq/kg angenommen, Einzelheiten sind aus Abb. 3 zu entnehmen.

Auch hier ergibt die statistische Prüfung eine hohe Signifikanz für den Unterschied zwischen den Kindern mit einer cystischen Fibrose und den beiden anderen Gruppen ($p < 0,001$).

4. *Gesamtnatriumgehalt der Zehennägel.* Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind nicht so deutlich wie bei den vorher besprochenen Merkmalen. Gesunde Kinder haben Werte zwischen 20 und 270 meq/kg, Kinder mit cystischer Fibrose zwischen 130 und 520 meq/kg und andere

Patienten der Kinderklinik zwischen 30 und 420 meq/kg. Der Grenzwert wurde mit 180 meq/kg angenommen. Einzelheiten der Verteilung sind aus Abb. 4 zu ersehen.

5. *Kaliumgehalt der Fingernägel.* Die Untersuchung des Kaliumgehaltes ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Grup-

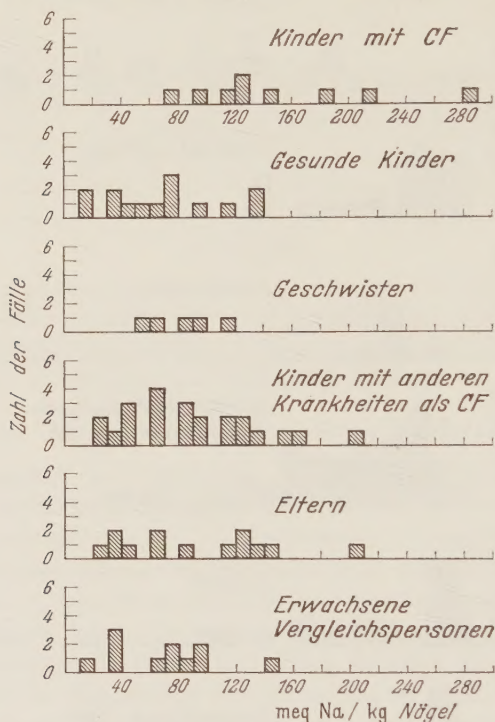


Abb. 2. Natriumgehalt der Zehennägel

pen der Probanden. Es soll deswegen hier nicht näher auf diese Untersuchungen eingegangen werden. Zur Diagnose einer cystischen Fibrose ist die Untersuchung des Kaliumwertes der Nägel nicht geeignet.

II. Ergebnisse der Untersuchung der Eltern und der Geschwister von Patienten mit cystischer Fibrose

Zwischen den Eltern der Kinder mit einer cystischen Fibrose und gesunden Erwachsenen der Kontrollgruppe besteht für den Natriumgehalt der Fingernägel und den Gesamtnatriumgehalt der Fingernägel statistisch ein gewisser Unterschied ($p < 0,03$). Die Abb. 1—4 für die Gruppenverteilung der verschiedenen Merkmale zeigen, daß die Werte der Eltern der Kinder mit cystischer Fibrose grobenteils höher liegen als die der Kontrollgruppe.

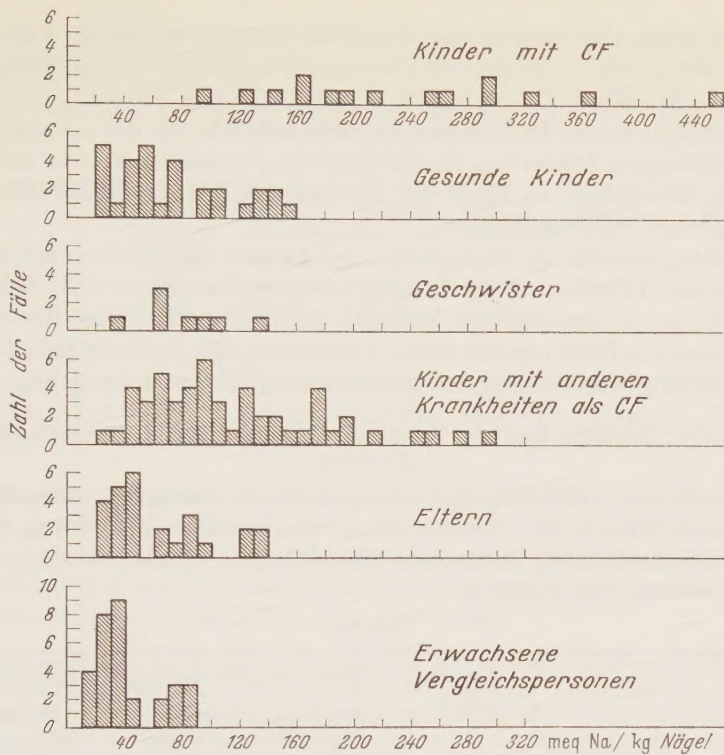


Abb. 3. Gesamtnatriumgehalt der Fingernägel

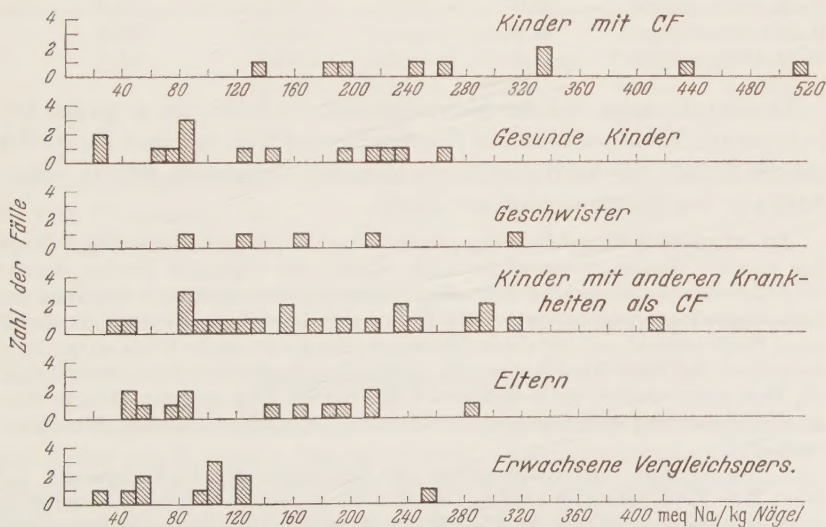


Abb. 4. Gesamtnatriumgehalt der Zehennägel

Sie lassen aber auch erkennen, daß die Gruppen der Eltern von Kindern mit cystischer Fibrose und die von erwachsenen Kontrollpersonen einen sehr großen Überschneidungsbereich für den Natriumgehalt der Fingernägel haben. Es ist deswegen nicht möglich, mit der notwendigen Zuverlässigkeit Eltern von Kindern mit einer cystischen Fibrose und gesunde Erwachsene an Hand der Bestimmung des Natriumgehalts der Fingernägel zu unterscheiden.

Beim Vergleich der Gruppe der Geschwister von Kindern mit einer cystischen Fibrose und der Gruppe der gesunden Kinder läßt sich für keines der vier untersuchten Merkmale ein Unterschied feststellen. Entsprechende t-Tests ergeben keine Signifikanz. Wir konnten jedoch nur acht Geschwister von Kindern mit cystischer Fibrose untersuchen.

III. Beeinflussung der Höhe des Elektrolytgehaltes der Nägel durch äußere Faktoren

Mit Finger- und Zehennägel wurden Diffusionsversuche durchgeführt, bei denen Finger- oder Zehennägel der gleichen Person 90 Std in 10 ml einer Kochsalzlösung bestimmter Konzentration belassen wurden. Das Ergebnis zeigt die Tabelle 1.

Tabelle 1

	Versuchs- beginn	Natriumgehalt der Nägel (in meq/kg)		
		90 Std in Aqua dest.	90 Std in NaCl-Lsg. von 78 meq/l	90 Std in NaCl-Lsg. von 156 meq/l
W. H. (Zehennägel)	35,0	9,7	46,4	75,9
D. Sch. (Zehennägel)	81,2	—	35,7	73,5
M. H. (Fingernägel)	11,5	—	47,1	61,1

Die Tabelle zeigt, daß der Natriumgehalt der Nägel um so größer ist, je höher die Konzentration der Kochsalzlösung war, in denen sie 90 Std gelegen hatten, die Natriumkonzentration des umgebenen Milieus beeinflußt also den Natriumgehalt der Nägel.

Zur weiteren Klärung der Frage, wie weit der Natriumgehalt der Nägel durch ihre normale Umgebung beeinflußt wird, führten wir folgenden Versuch durch:

Auf die Kuppe der großen Zehe einer Versuchsperson wurden in die Nähe des Zehennagels Fingernägel einer anderen Person gelegt, mit einem Stück einer elastischen Binde bedeckt und mit einem Pflasterstreifen die elastische Binde an der Zehe festgeklebt. Auf diese Weise konnten die aufgelegten Nagelstücke kaum verrutschen. 6½ Tage später wurden die aufgelegten Nägel von der Zehe entfernt. Danach wurden Verschmutzung und Nagelgehalt an Natrium und Kalium bestimmt. Wir untersuchten

1. den Natrium- und Kaliumgehalt der Zehennägel der Versuchsperson, auf deren Zehe die Fingernägel aufgelegt worden waren; sie wurden nach Beendigung des Versuches abgeschnitten und werden im folgenden als „Vergleichszehennägel“ bezeichnet,

2. die aufgelegten Fingernägel nach Beendigung des Versuchs,

3. Fingernägel der gleichen Person, am gleichen Tag wie die unter 2 erwähnten Nägel geschnitten, jedoch nicht auf die Zehe der Versuchsperson aufgeklebt. Dieser Versuch wurde insgesamt dreimal durchgeführt. Das Ergebnis dieser Versuche zeigt die Tabelle 2.

Tabelle 2

	Nagelge- halt vor Behand- lung Na/K	Geh. d. Waschlsg. vor Be- handlung Na/K	Nagelge- halt nach Behand- lung Na/K	Geh. d. Waschlsg. nach Be- handlung Na/K	Geh. d. Vergl.- Zehennagels Na/K	Geh. d. Waschlsg. d. Vergl.- Zehen- nagels Na/K
M. H. (Fingernägel)	9,4/5,1	7,9/7,9	37,0/34,7	26,2/25,1	47,0/44,5	12,6/14,1
M. H. (Fingernägel)	6,7/2,4	8,6/6,6	115,5/59,0	46,1/27,7	52,4/51,5	21,4/17,5
U. H. (Fingernägel)	9,0/4,3	5,8/2,9	86,0/54,2	50,0/36,8	34,4/38,2	10,2/ 9,6

Die Elektrolytgehalte der aufgelegten Nägel erreichen durch diese Behandlung die Werte des „Vergleichszehennagels“ oder übersteigen sie sogar. Letzteres dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die aufgeklebten Nägel zum Teil proximal des Zehennagels lagen und somit noch stärker dem Einfluß des Fußschweißes ausgesetzt waren.

In Erweiterung dieses Versuches klebten wir entsprechend der oben angeführten Methode in zwei anderen Fällen auf die große Zehe einer Versuchsperson Nägel auf, aus denen Natrium und Kalium ausgekocht waren. Sie waren also praktisch zu Beginn des Versuchs elektrolytfrei. Die entsprechenden Werte nach dem Versuch zeigt die Tabelle 3.

Tabelle 3

	Nagelge- halt vor Behand- lung Na/K	Nagelge- halt nach Behand- lung Na/K	Geh. d. Waschlsg. nach Be- handlung Na/K	Geh. d. Vergl.- Zehen- nagels Na/K	Geh. d. Waschlsg. d. Vergl.- Zehen- nagels Na/K
K.-P. G. (Fingernägel)	0/0	85,2/59,7	30,6/24,6	48,4/32,6	12,2/10,5
K.-P. G. (Zehennägel)	0/0	57,4/44,0	20,2/10,8	48,4/32,6	12,2/10,5

Auch hier zeigt sich wieder der Anstieg der Natrium- und Kaliumwerte. Er ist nur durch Diffusion der Elektrolyte aus der Umgebung in den Nagel zu erklären.

Besprechung der Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen stimmen im wesentlichen mit denen von KOPITO u. Mitarb. überein. Auch unsere Untersuchungen zeigten beim Natriumgehalt der Fingernägel einen Grenzwert für die Patienten mit Mucoviscidose von 60 meq/kg (Grenzbereich 55—65 meq/kg).

Während KOPITO u. Mitarb. angaben, daß 11 von 44 untersuchten Kindern ohne cystische Fibrose über diesem Grenzwert lagen, überschritten bei uns nur 5 von 30 untersuchten Kindern diese Grenze. Der Unterschied in diesen Befunden ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß KOPITO u. Mitarb. die Finger- und Zehennägel nicht getrennt untersucht haben und daher bei ihnen durch die relativ höheren Werte bei Zehennägeln eine größere Anzahl von gesunden Kindern als bei uns über 60 meq/kg lagen. Auf der anderen Seite unterschreiten bei uns 2 von 15 Kindern mit cystischer Fibrose den Grenzwert um einen geringen Betrag, während bei KOPITO u. Mitarb. von 149 Kindern mit cystischer Fibrose nur 2 unterhalb dieses Wertes lagen. Auch hier muß man annehmen, daß durch den höheren Natriumgehalt der Zehennägel die Werte von KOPITO insgesamt im Sinne einer Erhöhung beeinflusst wurden. Bei den Kindern, die an einer anderen Erkrankung als der cystischen Fibrose leiden, fallen bei KOPITO u. Mitarb. ebenso wie bei uns ein Drittel der Patienten durch Werte über 60 meq/kg Nägel auf. Unsere Untersuchungen bestätigen mit den oben angeführten Werten die Brauchbarkeit der von KOPITO u. Mitarb. angegebenen Methode zur Erkennung von Kindern mit cystischer Fibrose. Bei Berücksichtigung der folgenden drei Merkmale

1. Natriumgehalt der Fingernägel (Grenzwert 60 meq/kg),
2. Gesamtnatriumgehalt der Fingernägel (Grenzwert 110 meq/kg).
3. Natriumgehalt der Zehennägel (Grenzwert 100 meq/kg) wiesen alle von uns untersuchten Kinder mit einer cystischen Fibrose in einem oder mehreren dieser Merkmale Werte auf, die in dem für die Krankheit typischen Bereich liegen. Die Untersuchung des Kaliumgehaltes der Nägel bringt dagegen keine zuverlässige Information über das Vorliegen einer cystischen Fibrose, die Verteilung der Kaliumwerte ist zu unregelmäßig. Im Gegensatz zu KOPITO sind wir der Ansicht, daß die Zehen- und Fingernägel unbedingt getrennt zu untersuchen sind, da ein signifikanter Unterschied in ihrem Elektrolytgehalt besteht. Das bringt für die Untersuchung eine gewisse technische Schwierigkeit mit sich, da bei Kindern die Fingernägel mehrfach geschnitten werden müssen, um die Menge von 20 mg Nägeln zusammenzubekommen.

Nach unserer Ansicht ist bei Beachtung der von KOPITO u. Mitarb. zuerst angegebenen und von uns etwas modifizierten Methodik die diagnostische Sicherheit ebenso groß wie die des Schweißtestes. Das Verfahren ist jedoch weitaus zeitraubender. Bei kleinen Kindern benötigt die Sammlung der notwendigen Nagelmenge häufig 8—10 Wochen. Ein Vorteil der Methode im Vergleich zur Untersuchung der Schweißelektrolyte liegt darin, daß das Untersuchungsmaterial ohne irgendwelche methodischen Schwierigkeiten zu gewinnen ist, leicht mit der Post transportiert

werden und ohne Schwierigkeiten längere Zeit aufbewahrt werden kann. Daher bietet sich die Anwendung dieses Tests besonders in solchen Fällen an, wo aus irgendwelchen Gründen die Schweißgewinnung bei Kindern nicht durchgeführt werden kann, d. h. besonders dann, wenn die Kinder nicht zu einer mit dieser Methode vertrauten Untersuchungsstelle gebracht werden können. Eine weitere Möglichkeit des Tests besteht darin, daß man mit ihm im Gegensatz zu der Pilocarpin-Iontophorese Reihenuntersuchungen vornehmen kann, wenn man über ein entsprechend großes, speziell eingerichtetes Labor verfügt. Wir hätten mit dieser Methode zum ersten Male die Möglichkeit, durch ausgedehnte Untersuchungen die tatsächliche Häufigkeit von Mucoviscidosepatienten in der Bundesrepublik festzustellen, eine Zahl, die uns bis jetzt nicht annähernd bekannt ist.

Ebenfalls in Übereinstimmung mit KOPITO u. Mitarb. fanden wir bei den Eltern von Kindern mit einer cystischen Fibrose höhere Natriumwerte in den Fingernägeln als in der Vergleichsgruppe. Dabei ist der Unterschied bei uns mit $p < 0,03$ etwas höher als bei KOPITO u. Mitarb. mit $p < 0,05$. Bis auf vier Ausnahmen liegen unsere Werte für den Natriumgehalt der Fingernägel bei den 26 Eltern von Kindern mit einer cystischen Fibrose alle über den Mittelwerten der gesunden erwachsenen Vergleichspersonen, wenn man die Werte für Männer und Frauen getrennt beurteilt. Damit würden unsere Ergebnisse ein weiteres Indiz für die These sein, daß die cystische Fibrose ein recessiv vererbtes Leiden ist. Man müßte die Erhöhung des Gehalts der Fingernägel an Natrium bei den Eltern von Kindern mit einer cystischen Fibrose als Ausdruck des heterozygoten Trägerstatus interpretieren. Trotz dieser Befunde sind wir der Ansicht, daß sich die Natriumbestimmung in den Nägeln nicht zur Erkennung heterozygoter Merkmalsträger eignet, da die Erhöhungen nicht mit der erforderlichen Regelmäßigkeit bei dieser Personengruppe auftreten und auch normale Erwachsene häufiger einen erhöhten Natriumgehalt in den Nägeln aufweisen.

Die von KOPITO u. Mitarb. bei Geschwistern von Patienten erhobenen Befunde im Sinne einer Erhöhung der Natriumwerte konnten wir nicht bestätigen, allerdings haben wir nur acht derartige Geschwister untersuchen können.

Während KOPITO u. Mitarb. in ihren Publikationen keine Ursache für die Erhöhung der Elektrolytgehalte der Nägel bei Kindern mit cystischer Fibrose angegeben haben, haben wir uns bemüht, diese Frage zu klären. Wir konnten zeigen, daß der Elektrolytgehalt der Nägel sehr stark abhängig ist von dem die Nägel umgebenden Milieu. Dieses Milieu wird wohl größtenteils durch den Schweiß der Finger- bzw. Zehenkuppe bestimmt. Nun konnten wir nachweisen, daß der Elektrolytgehalt der Nägel bei

einer Person nicht unbedingt mit dem Elektrolytgehalt des Schweißes korreliert sein muß. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Schweißkonzentration an Hand und Fuß sich von der am Unterarm, wo sie durch die Pilocarpin-Iontophorese üblicherweise untersucht wird, unterscheidet. Wenn sich auch für die Einzelperson keine Korrelation zwischen dem Schweißelektrolytgehalt und dem Nagelelektrolytgehalt feststellen läßt, so bleibt doch die Tatsache zu beachten, daß das Gruppenverhalten dieser Größen parallel geht, denn bei Kindern mit einer cystischen Fibrose sind sowohl im Schweiß als auch in den Nägeln die Elektrolytgehalte gegenüber den gesunden Kindern deutlich erhöht.

Wahrscheinlich ist jedoch der Elektrolytgehalt des Schweißes allein nicht die einzige Größe, die den Nagelelektrolytgehalt beeinflußt. Die Schweißsekretionsrate und die Verweildauer des Schweißes an den Händen und Füßen (und damit die Waschgewohnheiten) spielen sicher eine große Rolle. Wie weiter oben schon gezeigt wurde, kann man mit all diesen Faktoren allein die individuellen Unterschiede des Nagelelektrolytgehaltes erklären. Man muß jedoch auch an die Möglichkeit denken, daß die Beschaffenheit der Nägel und der Elektrolytgehalt der Nagelsubstanz selbst Einfluß auf die individuell unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen in den Nägeln haben.

Für die Tatsache, daß bei Erwachsenen der Schweißelektrolytgehalt im allgemeinen höher ist als bei Kindern, während bei dem Nagelelektrolytgehalt das Umgekehrte gilt, haben wir folgende Erklärung: Die Verweildauer des Schweißes an den Händen ist bei Erwachsenen, bedingt durch ihre Waschgewohnheiten, wohl geringer. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß Frauen, die ja bei ihrer Arbeit im allgemeinen häufiger mit den Händen im Wasser sind, im Mittel einen geringeren Natrium- und Kaliumgehalt der Nägel aufweisen als Männer. Für diese Erklärung spricht auch folgende Einzelbeobachtung: Bei einer gesunden Frau, deren Fingernagelgehalt an Elektrolyten häufiger gemessen werden konnte und für Natrium stets um oder unter 10 meq/kg lag, stieg der Natriumgehalt der Fingernägel auf 24 meq/kg an, nachdem sie 8 Tage wegen einer Krampfaderoperation in der Klinik gelegen hatte. Kurze Zeit später waren die Werte wieder so niedrig wie vorher.

Auch der gegenüber den Fingernägeln erhöhte Elektrolytgehalt der Zehennägel läßt sich durch die Waschgewohnheiten erklären. Es ist bekannt, daß in unseren Breiten die Hände häufiger als die Füße gewaschen werden.

Kinder mit anderen Krankheiten als cystischer Fibrose hatten einen höheren Elektrolytgehalt der Nägel. Zur Erklärung kann man die Tatsache heranziehen, daß es sich einmal bei diesen Kindern häufig um Patienten mit akuten Infekten gehandelt hat. Diese Kinder hatten Fieber.

Zum anderen liegen die Patienten in der Klinik ständig im Bett bei einer Raumtemperatur von 22°C. Es ist durchaus anzunehmen, daß bei ihnen eine stärkere Schweißsekretion erfolgt als bei gesunden Kindern, die zu Hause herumlaufen.

Zusammenfassung

Mit einer von KOPITO u. Mitarb. erstmals angegebenen und von uns leicht modifizierten Methodik untersuchten wir den Natrium- und Kaliumgehalt von Nägeln bei 15 Kindern mit einer cystischen Fibrose und bei einer größeren Anzahl von anderen Probanden. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von KOPITO u. Mitarb. im wesentlichen überein. Am besten eignet sich die Untersuchung des Natriumgehaltes der Fingernägel und des Gesamtnatriumgehaltes der Fingernägel für die Diagnose der Mucoviscidose. Diese beiden Merkmale haben die kleinste Überlappungszone im Grenzbereich von Kindern mit cystischer Fibrose und gesunden Kindern. Da bei Anwendung nur einer der verschiedenen von uns aufgeführten Untersuchungsmethoden mit falsch positiven Werten zu rechnen ist, empfiehlt es sich, in allen Fällen alle drei Merkmale bei einem Verdacht auf eine cystische Fibrose zu bestimmen, also Natriumgehalt der Fingernägel, Gesamtnatriumgehalt der Fingernägel und Natriumgehalt der Zehennägel. Bei all unseren Patienten mit cystischer Fibrose zeigte sich in wenigstens einem dieser drei Merkmale ein positiver Befund. Zwischen gesunden Kindern und Geschwistern von Patienten mit einer cystischen Fibrose konnten wir keinen wesentlichen Unterschied im Elektrolytgehalt der Nägel nachweisen. Zwar waren die Werte der Väter und Mütter von Patienten mit cystischer Fibrose deutlich höher als die von gesunden erwachsenen Vergleichspersonen, jedoch wiesen diese beiden Gruppen einen sehr großen Überschneidungsbereich für den Natriumgehalt der Fingernägel auf. Es ist deswegen nicht möglich, mit der notwendigen Zuverlässigkeit Eltern von Kindern mit einer cystischen Fibrose und gesunde Erwachsene voneinander zu unterscheiden.

Untersuchungen zur Klärung der Ursache der erhöhten Elektrolytkonzentration in den Nägeln führten uns zu der Annahme, daß das die Nägel umgebene Milieu entscheidend für den Elektrolytgehalt der Nägel ist. Neben dem Elektrolytgehalt des Schweißes spielt sicher auch die Schweißsekretion und die Verweildauer des Schweißes auf den Fingern und Zehenkuppen dabei eine Rolle.

Die praktische Anwendbarkeit des Testes ist durch den großen methodischen Aufwand und die Schwierigkeit, ausreichende Mengen von Nägeln zu Untersuchungen zu bekommen, zwar begrenzt. Jedoch eignet er sich, die entsprechenden technischen Einrichtungen vorausgesetzt, sehr gut zur Diagnose der cystischen Fibrose bei Patienten, die nicht zur Untersuchungsstelle kommen können.

Summary

We modified slightly the method of KOPITO and co-workers for determination of sodium and potassium in nail-clippings. In 15 children with cystic fibrosis and 148 controls (children and adults) we get nearly the same results as KOPITO.

We made some diffusion tests to elucidate the source of the elevated concentration of electrolytes in nail-clippings of patients with cystic fibrosis. There are many reasons for the assumption that this source can be found in the high electrolyte concentration of sweat.

Literatur

- KOPITO, L., A. MAHMOODIAN, R. R. W. TOWNLEY, K. T. KHAW, and H. SHWACHMAN: New Engl. J. Med. **272**, 504 (1965).
— u. H. SHWACHMAN: Persönliche Mitteilung.
SANT' AGNESE, P. A. DI, R. C. DARLING, G.A. PERERA, and E. SHEA: Pediatrics **12**, 549 (1953).

Priv.-Doz. Dr. U. STEPHAN
Universitäts-Kinderklinik
8520 Erlangen, Loschgestraße 15

LEBENS LAUF

Am 9. 9. 1942 wurde ich in Dortmund als Sohn des Kaufmanns Werner Große und seiner Ehefrau Martha geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule und von 1953 bis 1962 das Helmholtz-Gymnasium in Dortmund, an dem ich im Februar 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Sommersemester 1962 begann ich in Bonn mit dem Studium der Medizin. Nach dem Physikum im Oktober 1964 ging ich zum Studium der klinischen Fächer an die Universität Erlangen-Nürnberg. Nach 6 klinischen Semestern meldete ich mich zum Staatsexamen zum Wintersemester 1967/68; das Examen konnte ich im März 1968 mit Erfolg abschließen. Seit August 1966 bin ich verheiratet.

